

ТЕХНОЛОГИЯ ПОЛУЧЕНИЯ ЛЕКАРСТВ

М. С. Алмакаев, Л. Г. Науменок, Н. В. Бегунова, В. Г. Доля

ПРИЧИННО-СЛЕДСТВЕННЫЙ АНАЛИЗ ПРИ ОЦЕНКЕ РИСКОВ НА ЭТАПЕ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ РАЗРАБОТКИ КОМБИНИРОВАННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ ИНЪЕКЦИЙ

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

С помощью одного из инструментов анализа при оценке рисков (диаграммы Ишикавы) определены факторы, влияющие на качество комбинированного лекарственного препарата для инъекций на основе нуклеотидов и пиридоксина гидрохлорида на этапе фармацевтической разработки. Проведенный анализ показал, что факторами риска являются: условия производства, качество сырья, совместимость действующих и вспомогательных веществ, материал ампул и качество подготовки ампул, контроль качества препарата, режимы приготовления, фильтрации раствора, наполнения и запайки ампул, совместимость фильтрующего материала с раствором. Эти факторы являются причинами риска и могут привести к ситуации с негативными последствиями для качества лекарственного средства. С помощью диаграмм Ишикавы показана взаимосвязь между критическими показателями качества (рН, количественное содержание действующих веществ, стерильность) препарата для инъекций и причинами, приводящими к отклонению от этих показателей. Использование научных знаний и методологии анализа рисков на этапе фармацевтической разработки позволило запланировать качество препарата для инъекций и производственного процесса, направленное на защиту пациента.

Ключевые слова: *раствор для инъекций, диаграммы Ишикавы, фармацевтическая разработка, критический показатель качества.*

ВВЕДЕНИЕ

Фармацевтическая разработка (ФР) комбинированного лекарственного препарата (ЛП) для инъекций на основе нуклеотидов и пиридоксина гидрохлорида (ПГХ) предполагает общую оценку рисков, выраженную во взаимосвязи качества ЛП с качеством сырья и материалов, первичной упаковки, условиями и параметрами процесса производства и установление критических показателей качества ЛП для инъекций. Действующими веществами (ДВ) комбинированного ЛП для инъекций являются уридин-5-монофосфат динатриевая соль (УМФ) в концентрации 2 мг/мл, цитидин-5-монофосфат динатриевая соль (ЦМФ) в концентрации 5 мг/мл, которые не описаны в Государственной Фармакопее Украины (ГФУ) и зарубежных фармакопеех, и ПГХ в концентрации 25 мг/мл, описанный в ГФУ[1] и зарубежных фармакопеех. На субстанции ДВ разработаны соответствующие методы контроля качества (МКК) и спецификации. Нуклеотиды и ПГХ являются сложными органи-

ческими соединениями, значительно отличающимися по химической структуре. Растворы УМФ и ЦМФ имеют щелочные значения рН среды. рН раствора ПГХ находится в кислой области. Совместимость ДВ является фактором риска для качества комбинированного ЛП для инъекций [2,3]. Подготовка производственных помещений, воздуха производственных помещений, оборудования, персонала, подготовка первичной упаковки, стадии технологического процесса, контроль качества препарата относятся к факторам, влияющим на качество ЛП для инъекций и должны соответствовать требованиям GMP к производству стерильных препаратов [4].

Основными критическими показателями качества (КПК) препарата для инъекций являются прозрачность, цветность раствора, рН, стерильность, количественное содержание ДВ и вспомогательных веществ (ВВ), механические включения, извлекаемый объем, посторонние примеси, бактериальные эндотоксины. КПК - физические, химические, биологические, микробиоло-

гические показатели, которые для обеспечения желаемого качества продукта должны находиться в пределах соответствующих границ. КПК, как правило, связаны с ДВ и ВВ препарата, полупродуктами и готовым лекарственным препаратом [5,6].

Цель данной работы заключается в определении с помощью диаграммы Ишикавы потенциальных факторов риска, связанных с качеством и совместимостью ДВ и ВВ, качеством первичной упаковки, условиями производства, контролем качества препарата, с технологическим процессом, влияющих на качество комбинированного ЛП для инъекций на основе нуклеотидов и ПГХ; в установлении взаимосвязи между КПК (рН, количественное содержание действующих веществ, стерильность) препарата для инъекций и причинами, приводящими к отклонению от этих показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследований являются: комбинированный ЛП для инъекций на основе УМФ, ЦМФ и ПГХ; потенциальные факторы риска, влияющие на качество препарата (условия производства, качество сырья, совместимость ДВ и ВВ, материал

стекла ампул и качество подготовки первичной упаковки, контроль качества препарата, режимы приготовления, фильтрации раствора, наполнения и запайки ампул, упаковки и маркировки готового продукта); КПК препарата для инъекций (рН, стерильность, количественное содержание ДВ).

Для анализа потенциальных факторов риска на этапе ФР препарата для инъекций на основе нуклеотидов и ПГХ была использована диаграмма Ишикавы [7–9].

В ходе научно-исследовательской работы проводили качественный и количественный контроль образцов препарата. В качестве показателей, характеризующих качество раствора ДВ, исследовали рН, прозрачность, цветность, наличие механических включений, посторонние примеси (метод ВЭЖХ) и содержание действующих веществ (метод ВЭЖХ) [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

С целью выявления наиболее опасных факторов, которые оказывают влияние на качество препарата, проведен причинно-следственный анализ этих факторов на этапе ФР комбинированного ЛП и построена диаграмма Ишикавы, которая представлена на рисунке 1.

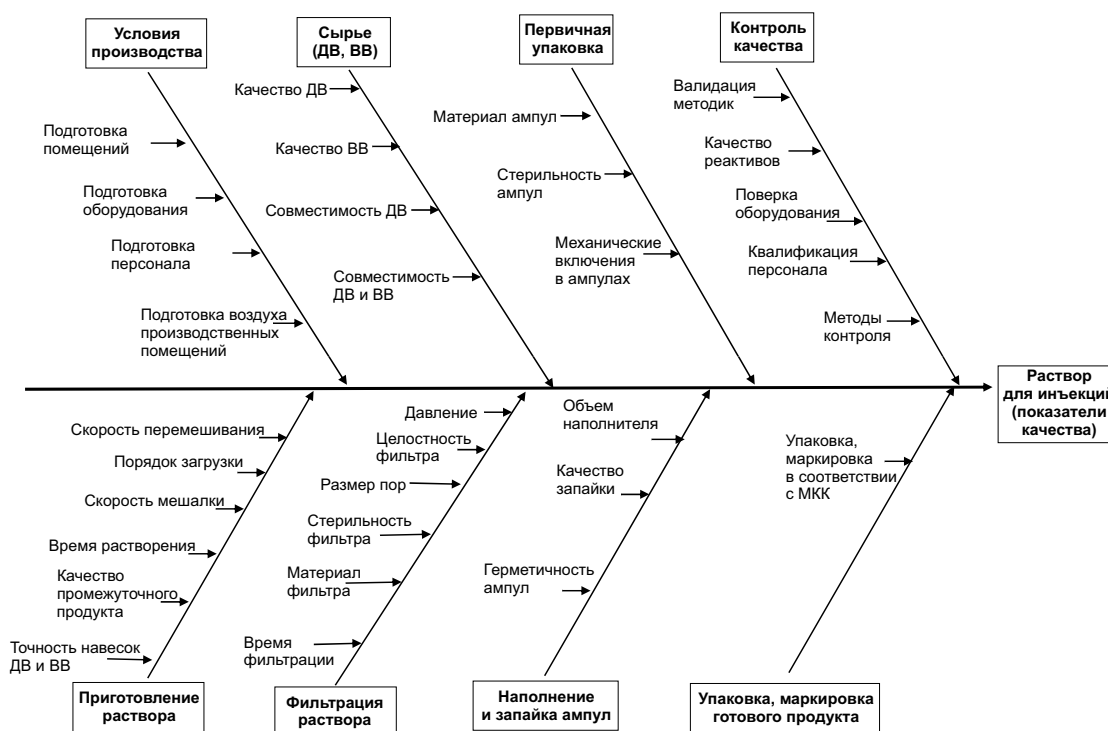


Рисунок 1. – Диаграмма Ишикавы для качества, комбинированного ЛП для инъекций на основе нуклеотидов и ПГХ

Как видно из рисунка 1, факторами риска для комбинированного ЛП для инъекций являются условия производства препарата, качество ДВ и ВВ, качество первичной упаковки, контроль качества препарата. Подготовка помещений, воздуха производственных помещений, оборудования, персонала соответствует требованиям GMP к производству стерильных препаратов [4].

Для ФР были использованы фармацевтические субстанции и ВВ, которые по показателям качества соответствовали требованиям МКК и спецификациям.

Одним из факторов риска при ФР для комбинированного ЛП для инъекций является совместимость между ДВ и между ДВ и ВВ, имеющими реакционноспособные

группы, возможность взаимодействия которых в растворе была тщательно изучена на моделях бинарных смесей, содержащих все ДВ и ВВ.

Для описания всей совокупности воздействий выполнена проверка всех парных сочетаний ДВ и ВВ, с целью определения возможного взаимодействия в каждой паре.

Для случая трех активных фармацевтических ингредиентов (АФИ) и 2-х основных компонентов плацебо (антиоксидант – трилон Б (Тр.Б) и консервант – бензиловый спирт (Б.сп.) исследования проводили на 10 моделях. Разработан алгоритм определения воздействия каждого фактора на каждую комбинацию, представленный в таблице 1.

Таблица 1. – Экспериментальные растворы бинарных смесей ДВ и ВВ и воздействие на них разных факторов

№ п/п	Растворы	Факторы						
		А (свежий раствор)	В (нагре- вание)	С рН 1,2	Д рН 5,0	Е рН 9,18	Ф окисли- тель	Г восста- новитель
1	УМФ + ПГХ	А1	В1	С1	Д1	Е1	Ф1	Г1
2	ЦМФ + ПГХ	А2	В2	С2	Д2	Е2	Ф2	Г2
3	УМФ + Б.сп.	А3	В3	С3	Д3	Е3	Ф3	Г3
4	ЦМФ + Б.сп.	А4	В4	С4	Д4	Е4	Ф4	Г4
5	ПГХ + Б.сп.	А5	В5	С5	Д5	Е5	Ф5	Г5
6	УМФ + Тр.Б	А6	В6	С6	Д6	Е6	Ф6	Г6
7	ЦМФ + Тр.Б	А7	В7	С7	Д7	Е7	Ф7	Г7
8	ПГХ + Тр.Б	А8	В8	С8	Д8	Е8	Ф8	Г8
9	Б.сп. + Тр.Б	А10	В10	С10	Д10	Е10	Ф10	Г10
10	УМФ + ЦМФ	А9	В9	С9	Д9	Е9	Ф9	Г9

Пара УМФ + ЦМФ (позиция №10) – это известная комбинация, использованная в различных готовых лекарственных средствах. Взаимодействие в этой паре отсутствует. В ходе эксперимента эта пара не рассматривалась. Пара Б.сп. и Тр.Б (позиция № 9) показала отсутствие взаимодействия на предварительных тестах, в рамках изучения бинарных смесей не рассматривалась.

Для цифровой оценки результатов изучения бинарных смесей определяли содержание примесей (примесь уридина – не более 3,0 %; примесь цитидина – не более 3,0 %, примесь А пиридоксина – не более 1,0 %, примесь дезоксипиридоксина – не более 1,0 %; любой не идентифицированной примеси пиридоксина – не более 0,3 %) методом ВЭЖХ для каждого рас-

творя при действии каждого фактора. При выдерживании АФИ и ЛП для инъекций в стрессовых условиях определяли основные примеси и устанавливали пределы их содержания в ЛП. В результате анализа моделей по содержанию примесей трех ДВ и 2-х основных компонентов плацебо (антиоксидант и консервант) отсутствовали примеси, которые бы характеризовали взаимодействие ДВ между собой и со ВВ. Рост содержания примесей, зафиксированный в бинарных смесях (примесь А ПГХ в модельных смесях и увеличение примесей гидролиза УМФ и ЦМФ выше регламентированного предела), был связан только с факторами воздействия (нагревание, щелочной или кислотный уровень рН, действие окислителя, восстановителя).

Таким образом, при изучении совместимости ДВ между собой и ДВ и ВВ взаимодействия между ними не обнаружено, что подтверждается результатами анализа экспериментальных серий разрабатываемого препарата при хранении в течение двух лет при температуре от 2°C до 8°C.

Потенциальным фактором риска для качества ЛП в ампулах является качество первичной упаковки – материал ампул, стерильность и механические включения в ампулах. В ходе ФР проведены исследования стабильности препарата, помещенного в первичную упаковку (ампулы стеклянные). В образцах препарата, которые подвергались действию света, наблюдалось значительное усиление окраски раствора вплоть до желто-оранжевого цвета, а также резкий рост количества примеси А ПГХ в ЛП. Этот факт был принят во внимание при выборе первичной упаковки для ЛП. В качестве первичной упаковки выбраны ампулы стеклянные вместимостью 2 мл типа ИП-2С КИ-сз из стекла марки FIOLAX светозащитного по ТУ У 00480945-005-96 и ампулы типа АСШП-В-2-NB-НТ из стекла светозащитного марки NB 1-го гидролитического класса по ТУ 9462-001-53908805-2006. Раствор в ампулах соответствовал всем требованиям нормативной документации (МКК) после приготовления и во время хранения препарата в течение двух лет при температуре от 2°C до 8°C. Проведенные исследования подтверждают, что ампулы из обеих марок стекла пригодны в качестве первичной упаковки для комбинированного ЛП для инъекций в ампулах по 2 мл.

Контроль качества препарата также является фактором риска, оказывающим влияние на качество ЛП для инъекций. К этим факторам относятся методы анализа, валидация методик, качество реактивов для проведения анализа, поверка приборов и оборудования, квалификация персонала.

При проведении технологического процесса на стадиях приготовления и фильтрации раствора, наполнения и запайки ампул, упаковки и маркировки готового продукта возникают факторы риска, влияющие на качество ЛП. Такими факторами риска являются: режим приготовления раствора (точность навесок ДВ и ВВ веществ, порядок загрузки, скорость перемешивания, время растворения, качество промежуточного продукта), материал

фильтра, давление при фильтрации, время фильтрации, размер пор фильтрующего материала, стерильность фильтра, целостность фильтра, объем наполнения ампул, качество запайки ампул, герметичность ампул, соответствие маркировки и упаковки готового продукта требованиям МКК. Эта диаграмма (рисунок 1) может быть использована как базовая для выявления причин, влияющих на КПК комбинированного ЛП для инъекций. Примеры такого использования приведены на рисунках 2, 3, 4, где показана взаимосвязь между КПК (рН, количественное содержание ДВ, стерильность) комбинированного ЛП для инъекций на основе нуклеотидов и ПГХ и причинами, которые могут приводить к отклонению от этих показателей.

На критический показатель качества ЛП «рН раствора» (рисунок 2) влияют условия производства, качество ДВ и ВВ, материал первичной упаковки, контроль качества, а также режим приготовления раствора, фильтрующий материал, качество запайки ампул, герметичность ампул.

На критический показатель качества ЛП «количественное содержание ДВ» раствора (рисунок 3) влияют условия производства, качество и совместимость ДВ и ВВ, материал первичной упаковки, контроль качества, а также режим приготовления раствора, герметичность и стерильность фильтра, размер пор фильтрующего материала, качество запайки ампул, герметичность ампул.

На критический показатель качества ЛП «стерильность» (рисунок 4) влияют условия производства, микробиологическая чистота ДВ и ВВ, стерильность первичной упаковки, контроль качества, герметичность и стерильность фильтра, размер пор фильтрующего материала, качество запайки ампул, герметичность ампул.

ВЫВОДЫ

На основе методологии оценки рисков построены диаграммы Ишикавы для комбинированного ЛП для инъекций. Выявлены потенциальные риски, связанные с качеством и совместимостью ДВ и ВВ, качеством первичной упаковки, условиями производства, контролем качества препарата, с технологическим процессом, влияющие на качество комбинированного ЛП для инъекций на основе

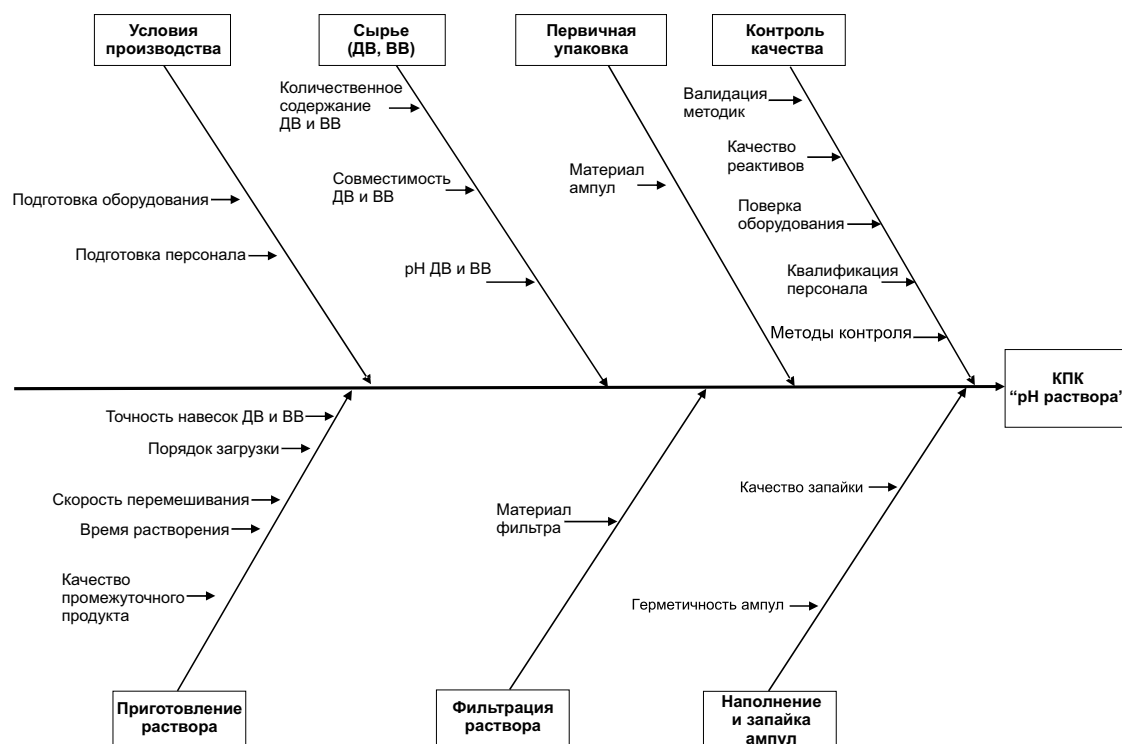


Рисунок 2. – Диаграмма Ишикавы для критического показателя качества комбинированного ЛП для инъекций «рН раствора»

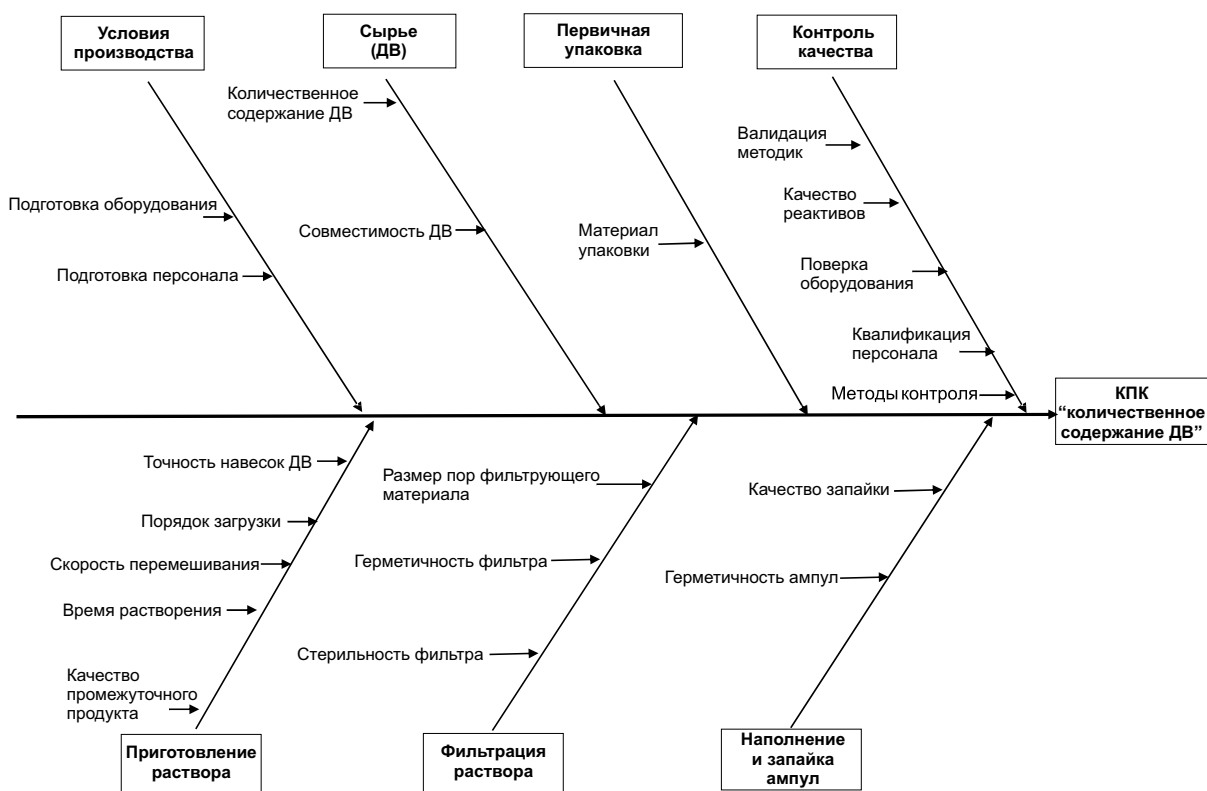


Рисунок 3. – Диаграмма Ишикавы для критического показателя качества комбинированного ЛП для инъекций «количественное содержание ДВ»

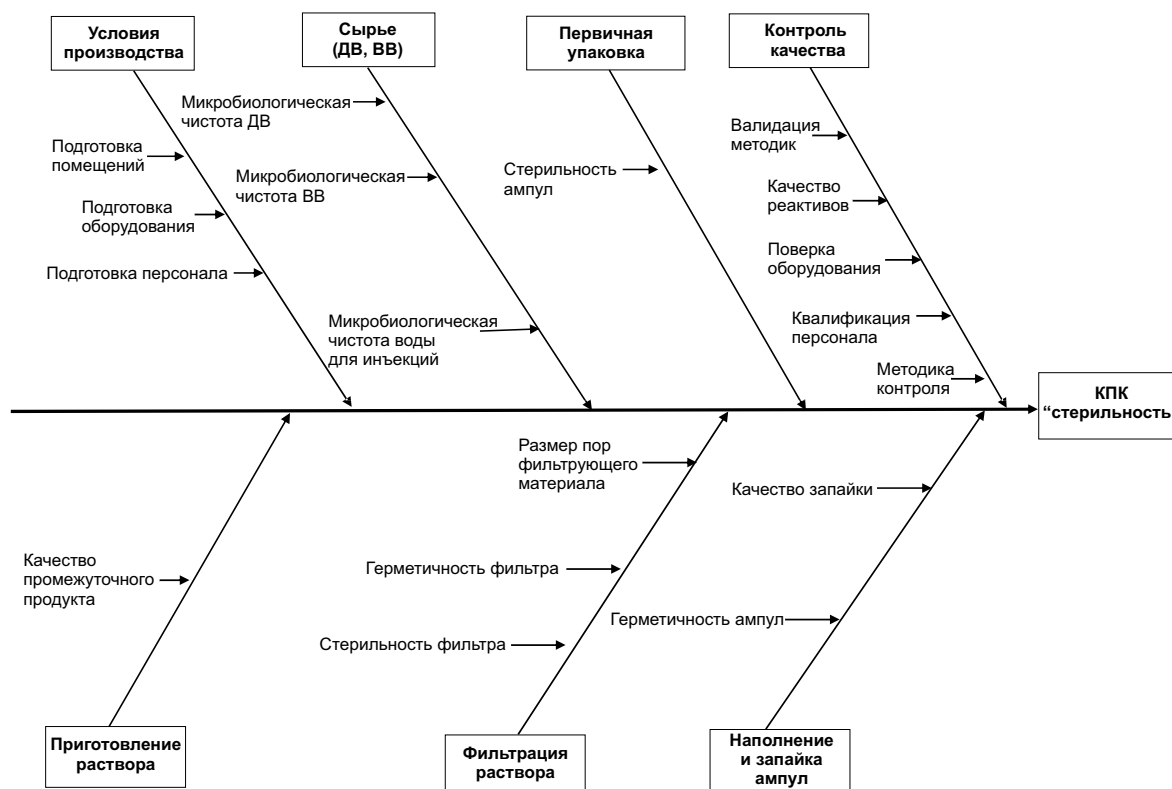


Рисунок 4. – Диаграмма Ишикавы для критического показателя качества комбинированного ЛП для инъекций «стерильность»

нуклеотидов и ПГХ. Показана взаимосвязь между критическими показателями качества (рН, количественное содержание действующих веществ, стерильность) ЛП для инъекций и причинами, приводящими к отклонению от этих показателей. Эти диаграммы использованы как базовые при общей оценке рисков для качества на стадии ФР комбинированного ЛП для инъекций на основе нуклеотидов и ПГХ с последующим применением других инструментов методологии управления рисками для качества.

SUMMARY

L. G. Almakaeva, L. G. Naumenok,
N. V. Begunova, V. G. Dolya,
M. S. Almakaev

CAUSE-AND-INVESTMENT ANALYSIS IN RISK ASSESSMENT AT THE STAGE OF PHARMACEUTICAL DEVELOPMENT OF COMBINED MEDICINAL PRODUCTS INJECTION

Using one of the analysis tools for risk assessment (Ishikawa diagrams), factors affecting the quality of a combination drug for

injection of nucleotides and pyridoxine hydrochloride were determined at the stage of pharmaceutical development. The analysis showed that risk factors are: production conditions, quality of raw materials, compatibility of active and auxiliary substances, glass material and quality of preparation of primary packaging, preparation modes, solution filtration, filling and sealing of ampoules, compatibility of filter material with a solution. These factors are causes of risk and can lead to a situation with negative consequences for the quality of the drug.

With the help of Ishikawa diagrams, the relationship between critical indicators of quality (pH, amount of active substances, sterility) of the drug for injection and the reasons leading to deviation from these indicators is shown. The use of scientific knowledge and risk analysis methodology at the stage of pharmaceutical development made it possible to plan the quality of the drug for injection and the production process aimed at protecting the patient.

Keywords: injection, Ishikawa diagrams, pharmaceutical development, critical quality indicator.

ЛИТЕРАТУРА

1. Государственная Фармакопея Украины / Государственное предприятие «Научно-экспертный центр». – 1-е изд., Дополнение 2. – Харьков: Государственное предприятие «Научно-экспертный центр», 2008. – 620 с.
2. Кнорре, Д. Г. Биологическая химия / Д. Г. Кнорре, С. Д. Мызина. – М.: Высшая школа, 2000. – 479 с.
3. Шабарова, З. А. Химия нуклеиновых кислот и их компонентов / З. А. Шабарова, А. А. Богданов. – М.: Мир, 1978. – 630 с.
4. СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016 Лікарські засоби. Належна виробнича практика. Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.0:2016. К.: МОЗ України, 2016. – 327 с.
5. Визначення критичних показників якості лікарської форми очні краплі / Л. М. Андрюкова [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2013. – № 6. – С. 4.
6. Загальне оцінювання ризиків для якості на етапі фармацевтичної розробки

лікарської форми очні краплі / Л. М. Андрюкова [та ін.] // Управління, економіка та забезпечення якості в фармації. – 2014. – № 2. – С. 4–7.

7. Лікарські засоби. Управління ризиками для якості (ICH Q9). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-4.2:2011. К.: МОЗ України, 2011. – 28 с.

8. Лікарські засоби. Фармацевтична розробка (ICH Q8). Настанова СТ-Н МОЗУ 42-3.0:2011. – К.: МОЗ України, 2011. – 33 с.

9. Кашуцкий, С. Стратегия фармацевтической разработки продуктов и процессов с учетом требований ICH Q8 (R2) / С. Кашуцкий // Фармацевтическая отрасль. – 2010. – № 5 (22). – С. 78–83.

Адрес для корреспонденции:

61168, г. Харьков,
ул. Валентиновская, 4,
научно-исследовательская лаборатория
парентеральных и оральных
жидких лекарственных средств,
тел. 063-632-54-49, факс 68-56-71,
e-mail: parenteral@gmail.com,
Алмакаев М.С.

Поступила 16.11.2018 г.